

---

Hva vet vi om  
effekten av  
botulinum toksin  
injeksjoner som  
behandling av  
lateral  
epikondylitt?

---

Prosjektoppgave i  
profesjonsstudiet i  
medisin

---

Stud.med. Øyvinn Kristoffer  
Fotland, Kull H-03.  
Veileder: Niels Gunnar Juel.

---

# Abstract

---

**Background:** Lateral epicondylitis has many analogous terms, including tennis elbow and lateral elbow pain. In 80 % of the cases, the patient will recover spontaneously within 1 year. Although lateral epicondylitis is generally self-limiting, in a minority of people symptoms persist for 18 months to 2 years, and the condition becomes chronic. Patients with chronic lateral epicondylitis are candidates for surgery. One study finds no differences between groups when they study the effect of botulinum toxin injections versus surgery (4).

This review investigates what we know about the effect of botulinum toxin injection as treatment for lateral epicondylitis.

**Methods:** The following databases were used to identify studies for this review: Medline, Pubmed, Embase, Amed, Cinahl, Clinical Evidence and NEL. Following words were used during the search: (lateral epicondylitis OR tennis elbow OR radial epicondylitis) AND (botulinum toxin OR botulinum toxin A). Only randomized trials were included in the study. The trials included were analysed using a check list designed for RCT's created by kunnskapssenteret 2008.

**Results:** 4 studies were included in the review (1-4). 3 double-blinded, randomized, placebo-controlled trials (1- 3) and 1 randomized study investigating botulinum toxin versus surgery (4). 2 studies find significant improved pain score in the botulinum group on a VAS (1, 3). 1 study doesn't find this significant difference (2).

**Conclusions:** Those studies finding significant improvement of pain excluded patients earlier treated with corticosteroid injections. The study not finding significant improvement of pain included patients earlier treated with corticosteroid injections. If we suggest that botulinum toxin is an effective treatment, this finding could help us select those patients that would improve their pain score by being treated with botulinum toxin. More investigation is needed.

## Innholdsfortegnelse:

---

|   |   |
|---|---|
| Abstract .....  | 2 |
| Innledning.....   | 5 |
| Lateral epikondylitt .....  | 5 |
| Botulinum toksin .....  | 5 |
| Problemstilling.....  | 6 |
| Metoder.....  | 6 |
| Søkestrategi.....   | 6 |
| Søkestrategi i Cochrane Library.....                                  | 6 |
| Søkestrategi i Ovid, gjelder for Medline, Embase, Cinahl og Amed..... | 7 |

|  |    |
|--|----|
| Søkestrategi i Pubmed.....   | 7  |
| Søkestrategi i NEL.....  | 7  |
| Søkestrategi i Clinical Evidence .....   | 7  |
| Inklusjon av studier til denne oppgaven .....  | 7  |
| Vurdering av studiene .....  | 7  |
| Resultater .....   | 8  |
| Treff .....  | 8  |
| Treff i Cochrane library.....  | 8  |
| Treff i Embase.....  | 8  |
| Treff i Cinahl .....   | 8  |
| Treff i Amed .....   | 8  |
| Treff i Medline med Ovid som grensesnitt.....  | 8  |
| Treff i Medline med Pubmed som grensesnitt.....  | 9  |
| Treff i Clinical Evidence.....   | 9  |
| Treff i NEL .....  | 9  |
| Inkludering av studier.....  | 9  |
| Presentasjon av studie 1: Treatment of Chronic Radial Epicondylitis with Botulinum Toxin A. A double- Blind, Placebo- Controlled, Randomized Multicenter Study (1) ..... | 9  |
| Metode .....   | 9  |
| Resultater .....   | 10 |
| Konklusjoner.....  | 10 |
| Presentasjon av studie 2: Botulinum Toxin Injection in the Treatment of Tennis Elbow. A Double-Blind, Randomized, Controlled, Pilot study (2) .....                      | 11 |
| Metode .....   | 11 |
| Resultater .....   | 11 |
| Konklusjoner.....  | 12 |
| Presentasjon av studie 3: Treatment of Lateral Epicondylitis with Botulinum Toxin. A Randomized, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial (3).....                       | 12 |
| Metode .....   | 12 |
| Resultater .....   | 13 |
| Konklusjoner.....  | 14 |
| Presentasjon av studie 4: Botulinum Toxin Injection Versus Surgical Treatment for Tennis Elbow. A Randomized Pilot Study (4) .....                                       | 14 |
| Metode .....   | 14 |
| Resultater .....   | 15 |

|   |    |
|---|----|
| Konklusjoner.....   | 15 |
| Diskusjon .....   | 16 |
| Vurdering av studie 1 (1) .....                                     | 16 |
| Innledende spørsmål:.....   | 16 |
| Kan vi stole på resultatene? .....                                  | 16 |
| Hva forteller resultatene? .....                                    | 16 |
| Kan resultatene være til hjelp i praksis? .....                     | 17 |
| Vurdering av studie 2 (2) .....                                     | 17 |
| Innledende spørsmål:.....   | 17 |
| Kan vi stole på resultatene? .....                                  | 17 |
| Hva forteller resultatene? .....                                    | 18 |
| Kan resultatene være til hjelp i praksis? .....                     | 19 |
| Vurdering av studie 3 (3) .....                                     | 19 |
| Innledende spørsmål:.....   | 19 |
| Kan vi stole på resultatene? .....                                  | 19 |
| Hva forteller resultatene? .....                                    | 20 |
| Kan resultatene være til hjelp i praksis? .....                     | 20 |
| Vurdering av studie 4 (4) .....                                     | 21 |
| Innledende spørsmål:.....   | 21 |
| Kan vi stole på resultatene? .....                                  | 21 |
| Hva forteller resultatene? .....                                    | 22 |
| Kan resultatene være til hjelp i praksis? .....                     | 22 |
| Oppsummering.....   | 23 |
| Hvorfor får de placebokontrollerte studiene ulike smertefunn? ..... | 24 |
| Konklusjon .....  | 25 |
| Tabeller .....  | 25 |
| Litteraturhenvisninger .....  | 30 |

# Innledning

---

## Lateral epikondylitt

Lateral epikondylitt, eller tennis albue, er en vanlig årsak til albuesmerter i den generelle befolkningen. Tilstanden rammer mellom 1 og 3 %. Den karakteristiske pasienten er rundt 40 til 50 år gammel, og menn og kvinner rammes like hyppig (13).

Diagnosen bygger på anamnese og klinisk undersøkelse. Typisk sykehistorie er lateral albuesmerte som forverres ved aktiviteter som involverer aktiv ekstensjon i håndleddet, eller passiv fleksjon med albuen ekstendert. Pasienten kan ofte, men ikke alltid, fortelle en historie om repeterende bevegelse, særlig med gjentakende håndledds ekstensjon og pronasjon/supinasjon av underarmen. Klinisk undersøkelse avdekker lokalisert ømhet over laterale epikondyl. Ømheten er vanligvis ikke forbundet med hevelse, erytem, eller varme. Smerten kan ofte provoseres ved isometrisk ekstensjon av hånd og fingre (13).

Hele 80 % av pasientene blir friske av seg selv i løpet av et år (13). For noen kan symptomene vare i 18 måneder til to år, noe som forbinder lidelsen med høye kostnader, både med tanke på tapt produktivitet og med tanke på forbruk av helsetjenester (22).

Det er mange behandlingsalternativer som kan forsøkes. Disse er blant annet hvile og avlastning, NSAIDs, fysioterapi, kortikosteroidinjeksjoner og sjokkbølgebehandling. En studie peker på at fysioterapi som kombinerer albuemanipulasjon og øvelse har en bedre effekt enn en vent og se holdning de første seks ukene, og at fysioterapi deretter er bedre enn kortikosteroid injeksjoner etter seks uker (21). En Cochrane oversikt viser at sjokk bølgebehandling gir liten eller ingen effekt ved lateral epikondylitt (23).

Når lidelsen blir kronisk og pasientene mangler effekt av konservativ behandling, blir de kandidater for kirurgi. En studie peker på at botulinum toksin kan være et like godt alternativ som kirurgi for disse pasientene, da det er en mindre invasiv metode, som gir like gode resultater, og som ikke har langvarige bivirkninger(4).

## Botulinum toksin

Botulinum toksin er et 150 kDa protein som produseres av *Clostridium botulinum*. Det består av en tung kjede og en lett kjede bundet sammen av en disulfidbinding. Når det blir aktivert binder det seg til det perifere kolinerge systemet og hindrer frigjøringen av acetylkolin. Den tunge kjeden står for bindingen til presynaptiske kolinerge nerveterminaler og for internalisering av toksinet i cellen. Den lette kjeden er en zink endopeptidase som er ansvarlig for den toksiske effekten og deler spesifikke proteiner som er nødvendig for synaptisk transmisjon (11).

Botulinum toxin har vist seg nyttig i behandlingen av en rekke lidelser. I muskel og skjelett praksis har botulinum toksin vunnet popularitet som behandling av spastiske og dystone muskler, mest vanlig i forbindelse med skade av sentralnervesystemet. Vanligste bruk er til barn med cerebral parese, men mange andre potensielle bruksområder er identifisert, blant dem smertesyndromer og lateral epikondylitt (16).

Morre, Keizer og van OS var de første som rapporterte om bruken av botulinum toksin A i behandlingen av lateral epikondylitt i 1997. I en åpen studie behandlet de 14 pasienter med kronisk behandlingsresistent tennis albue. Pasientene fikk 20 til 40 enheter botulinum toksin under elektromyografisk veiledning i utspringet for ekstensor muskulaturen. Målet var å fremkalle ekstensjons parese av 3.- 4. finger. Noen pasienter fikk to injeksjoner for å få til dette. I oppfølgingstiden som var fra 6 til 8 måneder fikk alle pasienter unntatt en, som viste seg å ha carpal tunnel syndrom, smertelindring (12).

## **Problemstilling**

Jeg ønsker å finne ut hva vi vet om effekten av botulinum toksin injeksjoner som behandling av lateral epikondylitt. For å finne ut av dette ønsker jeg å gjøre en litteraturstudie.

# **Metoder**

---

## **Søkestrategi**

For å finne den aktuelle litteraturen som tar for seg behandling av lateral epikondylitt med botulinum toksin, er det gjort søk i følgende databaser: Cochrane Library, Medline (både med pubmed og ovid som grensesnitt), Embase, Amed, Cinahl, NEL og Clinical Evidense. Søkene er utført i perioden 22.08.08 til 15.09.08.

## **Søkestrategi i Cochrane Library**

Søket ble bygget opp ved å kombinere søkeordene "radial epicondylitis", "lateral epicondylitis" og "tennis elbow" med OR. Tilsvarende ble søkeordene "botulinum toksin" og "botulinum toxin A" satt sammen med OR. Deretter ble disse to ord gruppene satt sammen med søkeordet AND.

#1 (radial epicondylitis)

#2 (tennis elbow)

#3 (lateral epicondylitis)

#4 (#1 OR #2 OR #3)

#5 (botulinum toxin a)

#6 (botulinum toxin)

#7 (#5 OR #6)

#8 (#4 AND #7)

## **Søkestrategi i Ovid, gjelder for Medline, Embase, Cinahl og Amed**

#1 (botulinum toxin. Ti, ab.)

#2 (tennis elbow. Ti, ab.)

#3 (epicondylitis. Ti, ab.)

#4 (#2 OR #3)

#5 (#1 AND #4)

#6 (limit #5 to (danish OR english OR norwegian OR swedish))

## **Søkestrategi i Pubmed**

#1 (lateral epicondylitis)

#2 (radial epicondylitis)

#3 (tennis elbow)

#4 (#1 OR #2 OR #3)

#5 (botulinum toxin)

#6 (#4 AND #5)

#7 (Search #4 AND #5 Limits: English, Danish, Norwegian, Swedish)

## **Søkestrategi i NEL**

Søker på lateral epikondylitt.

## **Søkestrategi i Clinical Evidence**

Tennis elbow AND botulinum toxin [tennis elbow toxin botulinum].

## **Inklusjon av studier til denne oppgaven**

For å besvare problemstillingen som er et effektspørsmål, velger jeg kun å inkludere randomiserte kontrollerte studier til denne oppgaven. Videre inkluderes bare de studier som er skrevet på engelsk, norsk, dansk eller svensk. I praksis vil det si engelskspråklige artikler.

## **Vurdering av studiene**

For å vurdere intern og ekstern validitet, ble studiene vurdert på grunnlag av sjekkliste for randomiserte kontrollerte studier utgitt av kunnskapssenteret 2008 (20). Se vedlegg 1.

# Resultater

---

## Treff

Treffene jeg fikk i de ulike databasene beskrives her. Videre beskrives inklusjon og eksklusjon av studier i henhold til problemstilling og metode.

## Treff i Cochrane library

Søket ga seks treff. Etter å ha gått igjennom disse sitter jeg igjen med fire artikler som er av interesse for denne oppgaven (1,2,3,4). Det er tre dobbelt blinde, randomiserte kontrollerte studier, RCT (1-3). Av disse er det en pilot studie (2). En studie sammenligner botulinum toksin og kirurgisk behandling og er en randomisert pilot studie (4). En studie ble ekskludert fordi den var skrevet på tysk (6), og en var bare en omtale av resultatene fra en av de andre studiene og ble derfor ekskludert (7).

## Treff i Embase

Søket ga ti treff. Fire av disse er de samme artiklene som jeg sitter igjen med etter gjennomgått søk i Cochrane (1,2,3,4). Seks artikler ble ekskludert fordi de enten ikke var RCT'er (5,12), var kommentar artikler (8,11), omtalte nye indikasjoner for bruk av botulinum toksin i reumatologi (9), eller omtalte behandling av plantar fasitt (10).

## Treff i Cinahl

Søket ga fire treff som er de samme jeg sitter igjen med etter gjennomgått søk i Cochrane (1,2,3,4).

## Treff i Amed

Her fikk jeg ett treff som jeg tidligere fant ved søk i Cochrane (4).

## Treff i Medline med Ovid som grensesnitt

Søket ga ti treff. Fire artikler er allerede inkludert (1,2,3,4). Tre artikler er allerede ekskludert (9,10,12). De tre nye treffene ble ekskludert da to viser til samme kommentar artikkel (13), og den siste er en oppsummering for pasienter som får botulinum toksin som behandling for tennisalbue (14).



### **Treff i Medline med Pubmed som grensesnitt**

Søket ga 15 treff. Av disse er ti treff omtalt tidligere (1,2,3,4,9,10,11,12,13,14). Fem treff er ikke funnet ved søk i andre databaser (15,16,17,18,19). Disse ekskluderes av følgende grunn; En artikkel tar for seg mulige virkningsmekanismer av botulinum toksin (15). En artikkel er en oversikt om ortopedisk bruk av botulinum toksin (16). To artikler omtaler botulinum toksin ved andre tilstander (18,19), og den siste er en kommentar uten forfattere (17).

### **Treff i Clinical Evidence**

Søket ga ett treff. Artikkelen er en randomisert studie som tar for seg mobilisering med bevegelse og øvelse, kortikosteroid injeksjon, eller vent og se strategi for tennis albue, og blir derfor ikke inkludert med tanke på problemstillingen (21).

### **Treff i NEL**

Finner ett dokument som omhandler lateral epikondylitt.

### **Inkludering av studier**

Etter søkene inkluderes fire studier (1-4). Studiene omhandler alle effekten av botulinum toksin som behandling mot lateral epikondylitt. Tre studier er randomiserte, placebo kontrollerte og dobbelt blinde (1-3). En studie sammenligner botulinum toksin og kirurgi (4).

### **Presentasjon av studie 1: Treatment of Chronic Radial Epicondylitis with Botulinum Toxin A. A double- Blind, Placebo- Controlled, Randomized Multicenter Study (1)**

#### **Metode**

132 pasienter med radial epikondylitt ble inkludert i studien. Alle pasientene ga skriftlig samtykke. Pasientene ble blokkrandomisert i to grupper ved hjelp av et dataprogram. 70 pasienter ble randomisert til botulinum gruppen, og 62 pasienter til placebo gruppen.

Det er en multisenterstudie utført ved 16 studiesentre. Databehandling og analyse av resultater ble foretatt i en uavhengig institusjon. Rekrutteringen foregikk fra mars '02 til desember '03, og oppfølgingen ble avsluttet i mai '04.

For inklusjons- og eksklusjonskriterier, se tabell 1 (tab 1).

Intervensjon: En gruppe fikk injeksjon med botulinum toksin A (0,6 ml NaCl 0,9 % med 60 muse enheter Dysport). Den andre gruppen fikk tilsvarende injeksjon med NaCl uten botulinum toksin. Injeksjonen ble satt 3-4 cm distalt for den ømme epikondylen med infiltrasjon av muskulaturen to steder, det andre stedet var injisert etter delvis å ha trukket ut nålen og rotert den i horisontalplanet.

Fysioterapi ble holdt tilbake i seks uker etter injeksjonen. Bare bruk av diclofenac (50-100mg /dag) var tillatt for å behandle resterende smerte.

Dobbel blinding: Løsningen ble trukket opp uavhengig, og injeksjonen ble satt av en lege som ikke visste om det var botulinum toksin eller placebo i sprøyten. Begge injeksjonsløsningene var fargeløse og hadde samme temperatur.

Effektmål: For oversikt over effektmål se tabell 2 (**tab2**). For å få nødvendig forståelse av effektmålene, følger nærmere beskrivelse av noen av dem her.

Klinisk smerteskår er en undersøkelse som gir to poeng for smerte, ett poeng for udefinert smerte, og null poeng for fravær av smerte. Det testes for fem kriterier; Smerte ved isometrisk ekstensjon av håndleddet, smerte ved isometrisk ekstensjon av tredje finger, smerte ved passiv fleksjon av håndleddet med ekstendert albue, smerte ved passiv fleksjon av tredje finger med ekstendert albue, og lokalisert ømhet ved laterale epikondyl.

Styrken av ekstensjon av 3. finger og av håndleddet måles ved hjelp av Brunner metoden, en styrke skala som går fra 0-5.

Gripestyrke i hånden ble målt ved hjelp av et vigorimeter, med albuen fullt ekstendert.

Når pasientens og legens oppfatning av behandlingseffekt måles, gis det fire poeng for om pasientens tilstand var mye bedre enn før injeksjonen, tre poeng for litt bedre, to poeng for uendret, ett poeng for litt forverret.

Oppfølging: Effektmål ble registrert etter to, seks, tolv og 18 uker.

## Resultater

68 pasienter i botulinum gruppen (37 kvinner og 31 menn) med en gjennomsnittsalder på  $47,4 \pm 8,7$  år fullførte studien. 62 pasienter i placebo gruppen (32 kvinner og 31 menn) med gjennomsnittsalder  $46,9 \pm 9,4$  år. N=130 fullførte studien.

Median varighet for sykdommen før inkludering i studien var åtte måneder for botulinum gruppen, og ti måneder for placebo gruppen.

Resultater av effektmål kan leses i tabell 2 (**tab 2**).

## Konklusjoner

Forfatterne konkluderer med at botulinum toksin injeksjon er en klinisk effektiv og nyttig behandling for pasienter med kronisk radial epikondylitt. Behandlingen er lite invasiv, kan utføres poliklinisk og påvirker ikke pasientenes evne til å arbeide.

## **Presentasjon av studie 2: Botulinum Toxin Injection in the Treatment of Tennis Elbow. A Double-Blind, Randomized, Controlled, Pilot study (2)**

### **Metode**

40 pasienter med kronisk tennisalhue samtykket og ble rekruttert til studien. Pasientene ble blokkrandomisert til to grupper. Den ene gruppen fikk injeksjon med 50 enheter botulinum toksin A (Allergan) blandet i 2ml saltvannsoppløsning. Den andre gruppen fikk placebo injeksjon med 2ml saltvannsoppløsning.

Løsningen ble trukket opp uavhengig. Injeksjonen ble utført av en blindet lege. Begge injeksjons løsninger var fargeløse og hadde samme temperatur for å opprettholde blindingen.

Injeksjonen ble satt 5cm distalt for det området ved laterale epikondyl som var mest ømt, i håndleddets midtlinje, dypt i fascien.

Under studien ble ingen tilleggsbehandling, som fysioterapi forskrevet.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier kan leses i tabell 3 (**tab 3**).

Tennisalhue ble diagnostisert klinisk på bakgrunn av lokalisert smerte over laterale epikondyl og økt smerte ved isometrisk håndleddsekstensjon.

Statistisk analyse ble utført med  $p < 0,05$  som signifikansnivå.

Effektmål: SF-12. Short form -12 er et standardisert helsestatusspørreskjema som pasientene kan fylle ut selv. Smerte ble målt ved hjelp av en visuell analog skala (VAS) som gikk fra 0-10, hvor 0 representerer ingen smerte og 10 maks tenkelig smerte. Gripestyrke i begge hender ble målt i kg, som et gjennomsnitt av tre målinger med et validert Jamar dynamometer. Pasientene ble kontaktet per telefon en uke etter injeksjonen hvor de ble spurt om alvorlige bivirkninger. Effektmålene ble registrert før injeksjonen og tre måneder etterpå.

### **Resultater**

Av de 40 pasientene som ble rekruttert til studien, ble 19 randomisert til å motta botulinum toksin. 21 pasienter ble randomisert til placebo. 18 pasienter i botulinum gruppen fullførte studien, En pasient ble operert av en annen lege og droppet dermed ut av studien. 19 pasienter i placebo gruppen fullførte studiet, En pasient blir operert før studien er avsluttet og en pasient møtte ikke opp til oppfølgingstimen.

Gjennomsnittsalderen til pasientene var 48 år (31-71 år). Det var 21 menn og 19 kvinner med i studien. Gruppenes sammensetning beskrives ikke.

Resultater fra effektmål kan leses i tabell 4 (**tab 4**).

Ingen av effektmålene studien bruker avdekker noen signifikante forskjeller mellom gruppene.

To mål er allikevel i nærheten av signifikans. Pasientene som ble behandlet med botulinum toksin fikk forbedret gripeevne på affisert side med 10 %. Placebo pasientene fikk ingen forbedring. P verdi er 0,08. Den fysiske funksjonsskåren gjennom SF-12 er litt høyere hos placebo pasientene enn hos botulinum pasientene før injeksjonen. P verdi er 0,06.

Ut over effektmålene fikk 12 av 18 pasienter i botulinum gruppen en forbigående nedsatt ekstensjon av langfingeren etter en uke, målt til 2cm fra full ekstensjon. Dette var ikke til stede ved tre måneders kontrollen. To pasienter rapporterte at dette ga funksjonelle problemer, en av disse reparerte klokke, en annen var sekretær og spilte gitar. De resterende seks pasientene i botulinum gruppen opplevde en subjektiv svakhet når de skulle ekstendere langfingeren. Det er ikke beskrevet om noen av placebo pasientene opplevde noe liknende.

### **Konklusjoner**

Forfatterne konkluderer med at botulinum toksin ikke hadde klinisk effekt, og aksepterer nullhypotesen deres. Den forbigående nedsatte ekstensjonen av langfingeren som sees i botulinum gruppen skaper problemer for et mindretall av pasientene.

## **Presentasjon av studie 3: Treatment of Lateral Epicondylitis with Botulinum Toxin. A Randomized, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial (3)**

### **Metode**

Studien fant sted poliklinisk ved to universitetssykehus i Hong Kong. Av 100 pasienter som ble henvist til klinikkene med lateral epikondylitt, var 88 egnet for å delta i studien og 60 sa seg villige til å delta. Inklusjonen av pasienter til studien fant sted fra september 2002 til desember 2004.

De fleste deltakerne i studien var middelaldrende kvinner.

En forsker undersøkte hver pasient som ble henvist for å finne ut om pasienten var egnet til å delta i studien. Forskeren var indremedisiner, og alle pasientene var sekundære eller tertiære henvisninger.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier kan leses i tabell 5 (**tab 5**).

Deltakerne ble blokkrandomisert til to grupper ved bruk av en datamaskin. Blokkstørrelsen var på 3. De to gruppene fikk 30 pasienter hver.

Etter randomiseringen fikk en assistent oppgaven med å beholde ugjennomsiktige konvolutter med opplysning om hvilken behandling hver pasient skulle få. Assistenten pendlet mellom sykehusene og trakk opp riktig injeksjonsløsning på bakgrunn av dette. Sprøytene ble tapet med mikrotape for at legen som satt injeksjonen skulle være blindet for innholdet.

Pasientene i den ene gruppen fikk 60 enheter Dysport botulinum toksin. Pasientene i den andre gruppen fikk tilsvarende volum med saltvannsløsning.

Injeksjonen ble satt dypt i muskelen og i subcutant vev, 1 cm fra laterale epikondyl, og ble rettet mot det ømme punktet. Pasienter med bilaterale symptomer fikk injeksjoner i begge armer.

Deltakerne ble bedt om ikke å gjøre smerteprovoserende aktiviteter i 48 timer etter injeksjonen, samt ikke å motta noen andre behandlinger for tennisalbuen så lenge studien varte.

Effektmål var smerte målt ved hjelp av en 100mm visuell analog skala, hvor 0 representerte ingen smerte og 100 representerte maks tenkelig smerte. Pasienter med bilaterale symptomer ble bedt om å kjenne etter hvilken side som var verst, og kun markere den siden på skalaen.

Gripestyrke ble målt med et Jamar dynamometer mens pasientens albue var fullt ekstendert. Et gjennomsnitt av tre målinger fra den affiserte armen ble brukt til analysen.

Det ble spurt spesifikt om pasientene opplevde noen form for svakhet, og om noen symptomer gjorde dagligdagse aktiviteter vanskelig. Åpne spørsmål ble benyttet for å avdekke andre bivirkninger av behandlingen. To leger var til stede for å avklare om dette kunne relateres til injeksjonen.

Oppfølging: Effektmål ble målt ved baseline, deretter fire og tolv uker etter injeksjonen.

Forfatterne estimerte at 60 pasienter var nok til å oppnå en statistisk styrke på 80 % til å oppdage 40 % forskjell i VAS skår mellom gruppene. Statistisk signifikans ble satt til 0,05.

Studien ble sponset av New World Development Ltd. Sponsoren deltok ikke hva gjelder design, innsamling av data, tolkning av data eller artikkelskrivingen. Forfatterne hadde full tilgang til alle data, var ansvarlig for den statistiske analysen, rapportering av data og artikkelskrivingen.

## Resultater

Etter randomiseringen er gjennomsnittsalderen i botulinum gruppen 45,6 år, og i placebo gruppen 44,18 år. Det er 25 kvinner og 5 menn i botulinum gruppen. I placebo gruppen er det 24 kvinner og 6 menn. Gjennomsnittlig symptomvarighet i botulinum gruppen var 11,83 måneder. I placebo gruppen 19,07 måneder.

Ingen pasienter rapporterte å ha brukt NSAIDs, fysioterapi eller noen annen form for behandling som kunne virke inn på effektmålene.

Resultatene fra effektmålene kan leses i tabell 6 (**tab 6**).

Ti pasienter i botulinum gruppen og seks pasienter i placebo gruppen opplever en mild svakhet når de ekstenderer fingrene i den injiserte armen ved fire ukers kontrollen. Svakheten er også til stede ved tolv ukers kontrollen for to pasienter i botulinum gruppen og en pasient i placebo gruppen. En pasient i botulinum gruppen opplever dette som forstyrrende med tanke på arbeidsaktivitet.

Fire pasienter i botulinum gruppen får en mild parese av 2-4 finger fire uker etter injeksjonen. Hos en av disse pasientene varte paresen i tre måneder. Ingen pasienter i placebo gruppen opplevde fingerparese.

To pasienter i botulinum gruppen og en pasient i placebo gruppen opplevde en mild postinjeksjon smerte varende opp til to uker etter injeksjonen. En pasient i placebogruppen blir kvalm etter injeksjonen.

## **Konklusjoner**

Botulinum toksin kan virke smertelindrende over en tre måneders periode for noen pasienter med lateral epikondylitt, men injeksjonene kan være forbundet med fingerparese og svakhet i fingerekstensjon.

Flere studier trengs for bedre å identifisere størrelsen og varigheten av smertelindringen med ulike doser av botulinum toksin. Frekvensen, alvorlighetsgraden og varigheten av bivirkninger må også utforskes videre.

## **Presentasjon av studie 4: Botulinum Toxin Injection Versus Surgical Treatment for Tennis Elbow. A Randomized Pilot Study (4)**

### **Metode**

Studien inkluderte 40 pasienter. Alle pasienter som kom til forfatterens poliklinikk fra oktober 1996 til juni 1997 ble vurdert for deltakelse i studien.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier kan leses i tabell 7 (**tab 7**).

Alle pasientene som deltok i studien fikk elektromyografi for å utelukke nevropatier som kunne ligne på tennisalbue.

Pasientene ble randomisert til to grupper med 20 pasienter i hver gruppe. Den ene gruppen fikk botulinum toksin A injeksjoner, den andre fikk kirurgisk behandling.

Botulinum toksin behandling: 30 til 40 enheter botulinum toksin ble injisert i ekstensor carpi radius brevis. Injeksjonen skulle gi parese av 3. og 4. finger innen to uker. Hvis paresen var fraværende ved seks ukers kontrollen, fikk pasientene en ny injeksjon. Pasientene fikk lov til å bruke armen, men skulle avstå fra tungt arbeid.

Kirurgisk behandling: Standard Hohmann frigjøring av ekstensor utspringet utført poliklinisk under Biers blokk anestesi. Det ble laget en kurvet incisjon, ca 4cm lang, over laterale epikondyl og distalt over utspringet til extensor carpi radius brevis. Ekstensor utspringet ble synliggjort, og utspringet til extensor carpi radius brevis ble incisert transverselt like ventralt for laterale epikondyl. Frigjøringen fortsatte helt til synovium av humero radial leddet kom til syne. En liten incisjon av synovium ga adgang til leddet som ble inspisert for intraartikulære lesjoner. Synovium, subcutanøst vev, og huden ble så suturert.

Postoperativ behandling bestod av kompresjonsbandasje og fatle i to uker. Pasientene ble instruert til å ekstendere albuen tre ganger om dagen. Suturene ble fjernet etter to uker. Pasientene fikk så lov til å bruke armen uten slynge, men skulle avstå fra tungt arbeid.

Oppfølging: Effektmål ble målt seks uker, tre måneder, seks måneder, ett år og to år etter injeksjon/kirurgi. Ved hver oppfølging ble det gjort en anamnestic og en fysisk undersøkelse. For oversikt over den anamnesticke undersøkelsen se tabell 8 (**tab 8**). Den fysiske undersøkelsen er beskrevet i tabell 9 (**tab 9**).

For hver del av undersøkelsen ble pasienten koblet til ett svaralternativ. Antallet pasienter fra hver av gruppene som kom i de ulike svaralternativene ble så grunnlaget for vurderingen av behandlingseffekt i den statistiske analysen. Målet for statistisk signifikans ble satt til 0,05.

Svarene ble også omgjort til et overordnet skåringssystem som forfatterne så sammenlignet gruppene med. Det overordnede skåringssystemet kan sees i tabell 10 (**tab 10**).

## **Resultater**

I botulinum gruppen fikk åtte pasienter en ny injeksjon ved seks ukers kontrollen på grunn av manglende parese. Etter det fikk fire av disse pasientene parese av fingrene. De resterende fire pasientene ble operert på grunn av manglende parese og smertelindring. Operasjonen fant sted 6-18mnd etter første injeksjon.

Fra seks måneders kontrollen blir resultatene oppgitt i tre grupper. Botulinum gruppe, Korrigert botulinum gruppe, og kirurgisk gruppe. Når resultatene beskrives ligger det til grunn at botulinum gruppen sammenlignes med kirurgisk gruppe og at korrigert botulinum gruppe sammenlignes med kirurgisk gruppe.

Studien melder om to signifikante forskjeller. Det var en signifikant forskjell i bevegelsesutslaget ved tre og seks måneders kontrollen. Operasjonsgruppen hadde mindre ekstensjons utslag sammenlignet med botulinum gruppen. Ved tolv og 24 måneders kontrollen hadde denne forskjellen forsvunnet.

Flere pasienter i kirurgisk gruppe er i tilrettelagt arbeid enn i deltidsarbeid sammenlignet med botulinum gruppen. Forskjellen er signifikant ved tre måneders kontrollen ( $p=0,01$ ). Ved seks, tolv og 24 måneders kontrollen er denne forskjellen ikke lenger til stede.

Ingen andre signifikante forskjeller finnes mellom gruppene. Når det overordnede skåringssystemet benyttes er det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Ut over dette har tre pasienter i den kirurgiske gruppen vedvarende redusert ekstensjons utslag under hele oppfølgingstiden. Ingen pasienter i botulinum gruppen hadde dette. Bare 1 av pasientene som gikk fra botulinum gruppen til kirurgisk gruppe ble bra etter operasjonen.

Når forfatterne analyserer med tanke på intention to treat, ser det ut til at den kirurgiske gruppen kommer bedre ut. Når de analyserer med korrigerte data, ser det ut til at den korrigerte botulinum toksin gruppen kommer best ut.

## **Konklusjoner**

Det er ingen signifikante forskjeller mellom gruppene når et overordnet skåringssystem benyttes. Botulinum toksin injeksjoner kan være et like godt og mindre invasivt alternativ, sammenlignet med kirurgi, som behandling av kronisk lateral epikondylitt.

# Diskusjon

---

## Vurdering av studie 1 (1)

### Innledende spørsmål:

Formålet med studien er klart formulert. Den undersøker om injeksjon med botulinum toksin A i albuens ekstensor muskulatur er bedre enn placebo i behandling av kronisk tennisalbue. En randomisert kontrollert studie er et velegnet design for å besvare dette spørsmålet.

### Kan vi stole på resultatene?

Til sammen 132 pasienter med radial epikondylitt ble inkludert i studien, og utvalget ble fordelt til de to gruppene ved bruk av en tilfredsstillende randomiseringsprosedyre. Pasientene ble blokkrandomisert i to grupper ved hjelp av et dataprogram. 70 pasienter ble randomisert til botulinum gruppen, og 62 pasienter til placebo gruppen.

Det er ikke gjort noen samlet oversikt over de to gruppene ved starten av studien. Aldersgjennomsnitt og kjønnsfordeling er likt mens median varighet for sykdommen før inkludering i studien er ulikt i gruppene, åtte måneder for botulinum gruppen, og ti måneder for placebo gruppen. Det er ingen forskjell mellom gruppene på visuell analog smerteskåring, eller på klinisk smerteskåring ved studiesart. Det oppgis ikke hva slags yrke deltakerne har eller om de er sykemeldt under studien. Røyking rapporteres ikke.

Gruppene ble behandlet likt, bortsett fra tiltaket som blir evaluert. Fysioterapi ble holdt tilbake i seks uker etter injeksjonen. Bare bruk av Diclofenac (50-100mg/dag) var tillatt for å behandle resterende smerte. Inntaket av smertestillende medisin ble registrert, men er ikke gjengitt i studien.

Deltakerne og helsepersonellet som deltok ble blindet. Løsningen som ble brukt til injeksjon ble trukket opp uavhengig, og injeksjonen ble satt av en lege som ikke visste om det var botulinum toksin eller placebo i sprøyten. Begge injeksjonsløsningene var fargeløse og hadde samme temperatur. Blindingen er tilfredsstillende i starten av studien.

Studien fant en signifikant ekstensjons deficit av 3. finger ved kontroll i botulinum gruppen. Dette kan ha gjort fullstendig blinding vanskelig, da det er grunn til å tro at pasient og lege kunne fatte mistanke om aktiv behandling.

Alle pasientene ble ikke gjort rede for ved slutten av studien. To pasienter i botulinum gruppen dropper ut av studien før den var ferdig. Det er ikke beskrevet hvorfor. Vi vet ikke om frafallet er tatt hensyn til i analysen. Dette ansees som en svakhet ved studien.

### Hva forteller resultatene?

For oversikt over effektmålene og resultatene av dem, se tabell 2 (tab 2).

Studien finner tre signifikante forskjeller i favør av botulinum gruppen, forbedret smerteskår fra uke to, forbedret kontinuerlig smerteskår med visuell analog skala fra uke seks, og en oppfatning blant pasienter og leger om at behandlingen har god effekt. Botulinum gruppen får forbigående nedsatt kraft i langfingeren som bivirkning.



Forfatterne har laget et nytt effektmål som de bruker i studien, da de ikke fant noe spesifikt effektmål designet for tennisalbue. Den kliniske smerteskåringen er godt beskrevet og lett å utføre. Undersøkelsen gir to poeng for smerte, ett poeng for udefinert smerte, og null poeng for fravær av smerte. Det testes for fem kriterier; Smerte ved isometrisk ekstensjon av håndleddet, smerte ved isometrisk ekstensjon av 3. finger, smerte ved passiv fleksjon av håndleddet med ekstendert albue, smerte ved passiv fleksjon av 3. finger med ekstendert albue, og lokalisert ømhet ved laterale epikondyl. Undersøkelsen virker som en fornuftig tilnærming til tennisalbue, og som et fornuftig effektmål.

Å spesifisere mellom maksimal smerte siste 48 timer og kontinuerlig smerte siste 48 timer når pasientene skal avmerke dette på en visuell analog skala virker lurt. Det var bare signifikans i kontinuerlig smerte. Kanskje fordi det maksimale smertemålet i større grad varierte som følge av fysisk aktivitet. Studien kan peke på at kontinuerlig smerte siste 48 timer er et egnet utfallsmål når visuell analog skala benyttes for å finne smerteforskjeller.

At studien gir oss et mål på hvordan leger og pasienter oppfatter behandlingseffekten er et pluss. Det kunne vert ytterligere utdypet med å spørre om pasienter og leger ville anbefale behandlingen og om den var verdt bivirkningene.

P verdier og konfidensintervaller er oppgitt i studien, og resultatene er beskrevet på en ryddig måte, hvilket er en styrke med studien.

### **Kan resultatene være til hjelp i praksis?**

Studien kan ha overføringsverdi til pasienter rundt 50 år, som har vært plaget med tennisalbue i over tre måneder, som har prøvd flere konservative behandlinger uten effekt, som ikke har fått kortikosteroid injeksjon eller kirurgi i albuen, og som ikke er deprimerte, grad av depresjon rapporteres imidlertid ikke. Studien omtaler kroniske pasienter og resultatene kan derfor ikke brukes på pasienter tidligere i forløpet.

Tiltaket er detaljert beskrevet og har sannsynligvis påvirket utfallet. Tiltaket er akseptabelt for brukerne ut fra lite bivirkninger og få dropouts.

Studien gjør en god måling av smerte både objektivt og subjektivt, og den viser at pasienter og leger oppfatter at tiltaket virker. Dette er bra. Det som savnes av effektmål er sykemelding og sykefravær kontra arbeidsaktivitet. Kostnad nytte effekt er ikke vurdert i denne studien.

## **Vurdering av studie 2 (2)**

### **Innledende spørsmål:**

Formålet med studien er klart formulert. Forfatterne ønsket å undersøke om botulinum toksin A er effektivt som behandling av kronisk tennisalbue. De ønsket å undersøke effekten opp mot placebo, da dette ikke var gjort i tidligere studier. Nullhypotesen deres er at det ikke er noen forskjell mellom botulinum toksin og placebo. RCT er et velegnet design for å besvare spørsmålet.

### **Kan vi stole på resultatene?**

40 pasienter deltok i studien. Det beskjedne antallet pasienter med i studien er en svakhet ved den.

Randomiseringsprosedyren er ikke tilfredsstillende beskrevet. Utvalget ble fordelt til de ulike gruppene ved hjelp av blokkrandomisering. Blokkrandomisering blir forklart i artikkelen, men selve randomiseringsprosedyren blir ikke beskrevet. Vi vet følgelig ikke om randomiseringsprosedyren er tilfredsstillende. Dette er en svakhet med studien. 19 pasienter ble randomisert til botulinum gruppen, og 21 pasienter til placebo gruppen.

Gruppene er dårlig beskrevet ved oppstart. Vi får ikke vite noe om hvordan de er sammensatt med tanke på alder, kjønn, arbeid og sykemelding. Dette anses som en svakhet ved studien. Vi ser at placebo gruppen skårer noe høyere enn botulinum gruppen på den fysiske skåren gjennom SF-12 ved studiestart. Men forskjellen mellom gruppene er ikke signifikant,  $p=0,06$ . Smerte målt med visuell analog skala og gripestyrke målt med dynamometer viser ingen signifikante forskjeller på gruppene ved oppstart.

Deltakerne ble behandlet likt med unntak av intervensjonen som ble evaluert.

Deltakerne, helsepersonell og utfallsmåler ble blindet under studiet. Injeksjonsløsningen ble trukket opp uavhengig. Injeksjonen ble utført av en blindet lege. Begge injeksjonsløsningene var fargeløse og hadde samme temperatur for å opprettholde blindingen. Blindingen er tilfredsstillende ved studiestart.

Tolv av 18 pasienter i botulinum gruppen får forbigående nedsatt ekstensjon av langfingeren som meldes per telefon en uke etter injeksjonen. De resterende seks pasientene i denne gruppen opplever en svakhet når de ekstenderer samme finger. Det kan derfor tenkes at de forstod at de fikk aktiv behandling, og at blindingen ikke var tilfredsstillende. Forfatterne mener allikevel at blindingen av legene ved oppfølgingskontrollene er adekvat. Da pasientene utfylte VAS og SF-12, samt hadde målt kraft med dynamometeret før de blindende legene så dem.

18 av 19 pasienter i botulinum gruppen fullførte studiet, En droppet ut grunnet operasjon før studiet var avsluttet. 19 av 21 pasienter i placebogruppen fullførte studiet, en droppet ut grunnet operasjon før studiet ble avsluttet, en møtte ikke til oppfølgingskontrollen. Grunnen til manglende oppmøte er ikke oppgitt i artikkelen. Vi vet ikke om frafallet er tatt hensyn til i analysen av resultatene. Dette er en svakhet ved artikkelen.

### **Hva forteller resultatene?**

For oversikt over effektmål og resultater, se tabell 4 (**tab 4**).

Forfatterne finner ingen signifikante forskjeller i smerte målt med visuell analog skala, gripestyrke målt med dynamometer eller i skåring på SF-12. Det er oppgitt p verdier og konfidens intervaller i beskrivelsen av effektmålene. Pasientene i botulinum gruppen får forbigående nedsatt kraft i langfingeren som bivirkning til behandlingen.

SF-12 er en generisk skår som måler helserelatert livskvalitet. Om SF-12 er et egnet effektmål for laterale albuesmerter vites ikke. SF-12 er et skjema der pasientene selv kan krysse av på tolv spørsmål. Resultatene blir presentert i to meta- skårer, PCS, physical component summary, og MCS, mental component summary. Jo høyere skåring, jo bedre fysisk og psykisk funksjon. Skåringen strekker seg fra 0-100 poeng, med en gjennomsnittlig poengsum på 50, og en standard deviasjon på 10 i et representativt utvalg av normalbefolkningen i USA. Utrekningen av skåren finner sted gjennom en kompleks algoritme som regnes ut ved hjelp av en datamaskin. Det vites ikke hvor mange faktorer ut over lateral epikondylitt og botulinum toksin som kan tenkes å virke inn på denne skåringen.

Vi vet ikke hvilket aspekt ved smerten forfatterne måler når de benytter seg av en visuell analog skala, forfatterne differensierer ikke mellom kontinuerlig og maksimal smerte. Det fremgår heller ikke i hvilken tid smerteskåringen skal gjelde for, om det er siste 48 timer eller akkurat her og nå. Det hadde vært ønskelig med en større presisering i hvilken smerte som måles for å bedre kunne sammenligne med andre studier, og kanskje også for lettere å avdekke signifikante forskjeller. Videre henger ikke tabellen i artikkelen sammen med teksten. I teksten forteller forfatterne at de måler smerten på en skala fra null til ti, hvor null er fravær av smerte og ti er verst tenkelig smerte. Om målet i tabellen er rundt åtte før injeksjonen og rundt tolv etterpå. Vi vet derfor ikke om pasientene får mer smerte med tiden, eller om tabellen bruker en skala fra null til 20, der 20 er fravær av smerte og null er maks smerte. Dette blir det ikke redegjort for i artikkelen.

### **Kan resultatene være til hjelp i praksis?**

Pasientene i studien har hatt tennis albue med varighet over seks måneder, og de har fått minst en kortikosteroidinjeksjon og fysioterapibehandling uten effekt.

Studien kan derfor kanskje være til hjelp med tanke på hvilke kronikere som kan ha nytte av botulinum toksin. De to andre studiene som finner en signifikant smertereduksjon i favør av botulinum toksin, har begge ekskludert pasienter som har fått kortikosteroid injeksjon uten effekt. Å finne ut om dette er et viktig funn krever mer forskning.

Selv om studien ikke finner noen bevis for at botulinum toksin har effekt, er fravær av bevis ikke bevis for fravær av effekt. Det er en trend i resultatene som kan peke mot effekt av botulinum toksin om gruppene ble større. Studiet finner en prosentvis forbedring i gripeevnen i gruppen som ble behandlet med botulinum toksin på 10 %. Denne nærmer seg signifikans ( $p=0,08$ ). Vi kan tenke oss at forfatterne ikke finner signifikans fordi antall deltakere i studien er for få. Forfatterne estimerer at det trengs 150 pasienter i hver gruppe for å finne mulig signifikans med 80 % styrke.

Ut fra resultatene studien finner er ikke kostnaden med botulinum toksin injeksjon verdt nytten, heller ikke bivirkningene, da det ikke rapporteres om noen nytteeffekt. Alle pasientene får forbigående subjektivt og eller objektivt svekket kraft i langfingeren som følge av injeksjonen. Dette er særlig plagsomt for to pasienter som er avhengig av god fingermotorikk i arbeidet og i fritiden.

## **Vurdering av studie 3 (3)**

### **Innledende spørsmål:**

Formålet med studien er klart formulert. Forfatterne ønsker å finne ut om botulinum toksin injeksjon er mer effektivt enn placebo for å redusere smerten hos voksne pasienter med lateral epikondylitt. RCT er et velegnet design for å besvare dette spørsmålet.

### **Kan vi stole på resultatene?**

Randomiseringsprosedyren var tilfredsstillende. 60 pasienter med lateral epikondylitt ble blokkrandomisert til to grupper ved hjelp av et dataprogram. Blokkstørrelsen var 3. Etter randomiseringen er det 30 pasienter i hver gruppe.

Vekt, høyde, alder, kjønn, dominant hånd og varighet av symptomer beskrives ved oppstart av studiet i begge grupper. Botulinum gruppen har hatt symptomer i tolv måneder når studien starter, placebogruppen i 19. Ut over dette er ikke gruppene beskrevet. Vi vet ikke noe om pasientenes røykevaner, yrke eller om de arbeidet eller var sykemeldte under studien, da det ikke spørres om dette. Dette er en svakhet med studien.

Gruppene ble behandlet likt under studien. Ingen pasienter mottok annen behandling enn den studiet ga dem.

Blindingen var tilfredsstillende. Legen som setter injeksjonen er blindet for innholdet i sprøyten da den er trukket opp på forhånd av en assistent. Sprøyten skal også være tapet på en måte som gjør at legen ikke skal forstå hva den inneholder. I botulinum gruppen får fire pasienter en mild parese i 2.-4. finger. Ingen pasienter i placebo gruppen får parese. Pasientene som får parese kan forstå at de får aktiv behandling, og det kan svekke blindingen for disse. Det vites ikke om de som analyserte resultatene var blindet.

Alle deltakerne ble gjort rede for ved slutten av studien. Alle deltakerne ble analysert i den gruppen de ble randomisert til. Studien hadde ingen drop-out. Dette er en styrke ved studien.

### **Hva forteller resultatene?**

For oversikt over effektmål benyttet i studien og resultatene av dem, se tabell 6 (tab 6).

Studien finner en signifikant smertereduksjon i botulinum gruppen sammenlignet med placebo når smerten måles ved hjelp av en visuell analog skala. Signifikans sees fra fire ukers kontrollen og holder seg ut oppfølgingstiden. Noen av pasientene som får botulinum toksin opplever forbigående nedsatt kraft når de ekstendere fingrene, et mindre tall opplever en forbigående fingerparese.

I studien brukes en visuell analog skala som går fra 0 til 100mm, der 0 er ingen smerte og 100 er maks tenkelig smerte. Differansen mellom gruppene ved 12 ukers kontrollen er 19,3mm. Dette målet har et stort konfidensintervall som kommenteres av forfatterne. 95 % KI går fra 5,6mm til 32,9mm. Hvis vi setter minimal viktig effekt til 20 % forbedring i VAS skår fra baseline verdier, kan vi ikke lenger konkludere med at botulinum toksin er bedre enn placebo ved tolv ukers kontrollen.

Sekundært effektmål er gripestyrke som måles ved hjelp av et dynamometer. Det er enkelt å utføre og det er kanskje det nærmeste vi kommer et objektivt mål på smerte forbundet med lateral epikondylitt. Men heller ikke i denne studien avdekker målet noen signifikant forskjell mellom gruppene.

Det er oppgitt p verdier og konfidensintervall når resultatene presenteres i artikkelen.

### **Kan resultatene være til hjelp i praksis?**

Pasientene i studien er hovedsakelig kvinner på 45 år som har vært plaget med tennisalbue over tolv til 19 måneder. Ingen av dem har fått injeksjonsbehandling som kortikosteroidinjeksjon eller akupunktur. Resultatene gjelder derfor for kronikere. Vi vet ikke noe om effekten av botulinum toksin tidligere i forløpet. Vi vet heller ikke om resultatene kan overføres hvis pasienten har fått kortikosteroid injeksjon for tilstanden.

Det er en overvekt av kvinner i begge grupper. Det er 25 kvinner og fem menn i botulinum gruppen og 24 kvinner og seks menn i placebo gruppen. Det vites ikke om resultatene også gjelder for menn.

Tiltaket er godt beskrevet og gjennomførbart i praksis, og det er sannsynlig at tiltaket kan påvirke utfallet. Det må klargjøres med hver enkelt pasient om bivirkningene er akseptable, da en pasient i botulinum gruppen opplevde at redusert kraft i fingrene gikk ut over arbeidsaktiviteten.

Kostnads nytte effekt er ikke omtalt i artikkelen, og vi får ikke vite noe om effektmål som sykefravær. Studien har ingen kvalitative mål, som om pasienter og leger oppfatter at behandlingen har effekt, og at den er verdt det til tross for bivirkninger. Mål som kunne vært av interesse å vite noe om.

## **Vurdering av studie 4 (4)**

### **Innledende spørsmål:**

Formålet med studien er klart formulert. Forfatterne ønsker å finne ut om botulinum toksin har like god effekt på kronisk tennislåse som kirurgi. RCT er et velegnet design for å besvare spørsmålet.

### **Kan vi stole på resultatene?**

Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet tilfredsstillende. Et medlem av etikkomiteen stod for den, mer vet vi ikke. Dette er en svakhet med studien.

Gruppene er ikke tilfredsstillende beskrevet. Forfatterne hevder at de er like med tanke på alle variabler, med unntak av smerte under isometrisk ekstensjon av håndleddet, som var mer uttalt i botulinum gruppen. Om alle variabler betyr studiens effektmål, eller om det også dekker alder, kjønn, sosial klasse, røyking og varighet av symptomer, vites ikke. Dette er en svakhet med studien.

Gruppene ble ikke behandlet likt. Fire pasienter i botulinum gruppen fikk ikke tilfredsstillende parese og smertelindring etter to injeksjoner. Forfatterne valgte dermed å gi dem kirurgisk behandling før studien var avsluttet. Ingen i kirurgisk gruppe fikk botulinum toksin. Dette anses som en stor svakhet med studien. Etter flytting av pasienter mellom gruppene, opererer forfatterne med tre nye grupper; botulinum gruppe, korrigert botulinum gruppe og kirurgisk gruppe. Dette skaper tvil om hvilke pasienter som tilhører botulinum gruppen og den kirurgiske gruppen når data analyseres. Det ville blitt klarere om forfatteren hadde skilt mellom opprinnelig kirurgisk gruppe og korrigert kirurgisk gruppe.

I tillegg til den kirurgiske behandlingen får de kirurgiske pasientene også postoperativ behandling bestående av kompresjonsbandasje og fatle i to uker før stingene fjernes.

Det er ikke sikkert at fingerparese er et godt mål for å slå fast at botulinumtoksin dosen er adekvat. Det kan derfor tenkes at konklusjonen forfatterne i denne studien trekker er feil. En annen studie finner nemlig ingen forskjell mellom pasientene som får fingerparese og de som ikke får det etter botulinum injeksjon med tanke på utfallsmål (2).

Det er ingen blinding i studien. I dette tilfellet kunne ikke pasientene eller legene som ga behandlingen blindes. Blinding av utfallsmåler blir også vanskelig da arret etter kirurgi vil komme til syne når albuen skal palperes. Manglende blinding gjør at resultatene kan påvirkes av alle involverte i større grad enn hvis blinding hadde vært til stede. I mangel av et bedre alternativ, må manglende blinding sies å være tilfredsstillende for denne type studie. Men det ville vært spennende og gjort studien med et litt annet design for å få til større grad av blinding. Med flere pasienter kunne studien blokkrandomisert til tre grupper, en som fikk botulinum toksin, en som fikk placebo injeksjon, og en som fikk kirurgi. Da ville det være mulig å blinde begge injeksjonsgrupper og å sammenligne dette med kirurgi.

Alle deltakerne ble ikke gjort rede for ved slutten av studien. Ved to års kontrollen blir alle pasientene evaluert, unntatt en i botulinum gruppen. Det var ikke mulig å spore opp pasienten. Pasientens skåring ved ett års kontrollen var utmerket. Siste observasjon ble brukt som mål videre i studien for denne pasienten. Når forfatterne analyserer med tanke på intention to treat, ser det ut til at den kirurgiske gruppen kommer bedre ut. Når de analyserer med korrigerte data, kommer den korrigerte botulinum toksin gruppen best ut.

### **Hva forteller resultatene?**

De to signifikante funnene studien finner er ikke viktige forskjeller. Det ene er signifikans ved tre måneders kontrollen når tilrettelagt arbeid måles mot deltidsarbeid i de to gruppene. Det er ikke et viktig effekt mål, men det kan være et spennende funn. Det kan peke på at kirurgiske pasienter har lettere for å få tilrettelagt arbeid enn ikke kirurgiske pasienter. Og eller det kan være en konsekvens av at de trenger det mer.

Det andre signifikante funnet var redusert bevegelsesutslag i kirurgisk gruppe ved 3 og 6 måneders kontrollen. Ved de neste kontrollene var funnet ikke til stede.

Studien avdekker ingen andre signifikante forskjeller. For oversikt over utfallsmålene som ble vurdert se tabell 8, 9 og 10 (**Tab 8, 9, 10**). Forfatternes intensjon om å dele effektmålene inn i en anamnestisk og en klinisk del er god. Ett pluss er også at sykefravær tas med som effektmål. Men resultatene er dårlig beskrevet. Beskrivelsen mangler p verdier og konfidensintervall. Bare antall pasienter i de ulike kategoriene som effekten måles i beskrives. Dette er en svakhet ved presentasjonen av resultatene.

### **Kan resultatene være til hjelp i praksis?**

Studien inkluderer bare kroniske pasienter. De er i gjennomsnitt 43 år gamle, har hatt symptomer på tennis albue i ti måneder og har ikke fått effekt av konservativ behandling som fysioterapi og eller injeksjoner.

Det er vanskelig å sammenligne bruken av visuell analog skala med andre studier. Forfatterne bruker blant annet visuell analog skala som smertemål. De velger å inndele skåringen i fire kategorier; 100 % reduksjon i skåren, 80-100 % reduksjon, 50-80 % reduksjon og < 50 % reduksjon i skåren fra første skår ved 0 måneder. Pasientene i de ulike gruppene plasseres i en av disse kategoriene ved hver kontroll, og studien måler effekt ved å se på om det er noen forskjell mellom gruppene i denne plasseringen. Det vites ikke hvor god denne måten å måle effekt på er. De andre studiene som tar for seg botulinum toksin og lateral epikondylitt registrerer et gjennomsnittsmål i hver gruppe ved hver kontroll og sammenligner dette, og de kan regne ut en gjennomsnittlig forbedring i skåren og sammenligne denne. Det hadde derfor vært ønskelig at denne måten også ble brukt i denne studien, da det ville være lettere å sammenligne resultatet av skåringen.

Det er ikke gjort rede for behandlingskostnader, verken for kirurgi eller for botulinum toksin injeksjoner. Tre pasienter i kirurgisk gruppe får varig nedsatt bevegelighet i albuen, ingen pasienter i botulinum gruppen får det. Legger vi dette til grunn, kan behandling med botulinum toksin gi mindre alvorlige bivirkninger enn kirurgi. Det vites ikke om denne mulige kirurgiske bivirkningen er akseptabel for pasientene.

## Oppsummering

En studie tar for seg botulinum toksin mot kirurgi (4). Denne studien har mange svakheter. Den er ikke blindet, randomiseringen er ikke beskrevet, vi får vite lite om gruppesammensetningen og gruppene behandles ulikt. Forfatterne velger å gi kirurgi til flere av pasientene som er randomisert til botulinum toksin, og de gjør det før studien er fullført. Det er en pilot studie, og bare 40 pasienter deltar. Resultatene er mangelfullt beskrevet, det mangler p verdier og konfidensintervaller, bare antall pasienter er oppgitt. Det er dessuten ikke sikkert at måten studien inndeler effektmålene på er egnet til å finne signifikante forskjeller mellom gruppene. Resultatet fra smerteskåring på visuell analog skala inndeles i kategorier, det regnes ikke på gjennomsnittsmål mellom gruppene. Studien avdekker ingen viktige forskjeller. Konklusjonen er at botulinum toksin kan være et like godt alternativ som kirurgi ved kronisk tennisalbue, det er mindre invasivt og har mindre alvorlige bivirkninger, hvis innskrenket bevegelighet i albuen er en alvorlig mulig bivirkning av kirurgi. Studien kan ikke fortelle oss noe om en eventuell effekt av botulinum toksin alene.

Tre studier er randomiserte, dobbelt blinde og placebo kontrollerte studier (1-3). Disse er bedre egnet til å vurdere effektene av botulinum toksin. Det viktigste felles effektmålet til disse studiene er smerte målt med visuell analog skala.

En av studiene er en multisenterstudie med 132 pasienter (1). Pasientene blir blokkrandomisert til henholdsvis placebo eller botulinum toksin. Randomiseringen er tilfredsstillende, men gruppene blir ikke gjort skikkelig rede for ved oppstart av studien. Blindingen er god, men noen pasienter kan forstå at de får aktiv behandling fordi de får bivirkninger. Gruppene behandles likt, og alle pasienter blir gjort rede for ved slutten av studien. Effektmålene som alle viser signifikans i favør av botulinum gruppen er gode. Smerte måles med visuell analog skala og klinisk smerteskåring, et nytt effektmål forfatterne har designet for spesifikk bruk på tennisalbue, og vi får vite pasient og leges oppfatning av behandlingseffekt. Nedsatt kraft i langfingeren rapporteres som bivirkning. Konklusjonen er at botulinum toksin injeksjon er en klinisk effektiv og nyttig behandling for pasienter med kronisk radial epikondylitt. Behandlingen er lite invasiv, kan utføres poliklinisk og påvirker ikke pasientenes evne til å arbeide. Studien har overføringsverdi til pasienter rundt 50 år som ikke har fått kortikosteroid injeksjon eller kirurgi og som ikke er deprimerte.

Neste studie er en pilot studie med 40 pasienter (2). Randomiseringsprosedyren er ikke tilfredsstillende beskrevet, ei heller gruppesammensetningen ved oppstart av studien, hvilket er svakheter med den. Blindingen er tilfredsstillende selv om noen pasienter kan ha forstått at de fikk botulinum toksin fordi de fikk bivirkninger. To placebo pasienter og en botulinum pasient dropper ut av studien, vi vet ikke om dette er tatt hensyn til i analysen. Effektmål er smerte, målt med visuell analog skala, SF-12, og gripestyrke målt med dynamometer. Det vites ikke om SF-12 er egnet som effektmål. Studien finner ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. En trend tyder på at flere deltakere kunne ha avdekket en signifikant forbedring i gripestyrke i botulinum gruppen. Studien konkluderer med at botulinum toksin ikke har bedre effekt enn placebo ved kronisk tennisalbue. Studien har muligens overføringsverdi til pasienter med kronisk tennisalbue som har fått minst en kortikosteroid injeksjon og eller fysikalsk behandling for tilstanden, men det vites ikke med sikkerhet da studien er svak.

Siste studie finner sted ved to sykehus i Hong Kong og har 60 pasienter (3). Randomiseringsprosedyren var tilfredsstillende, gruppene ble like store og var like med tanke på alder og kjønn, men i begge gruppene var det en stor overvekt av kvinner. Gruppene er middels godt beskrevet, og blir behandlet likt. Blindingen er tilfredsstillende selv om noen pasienter kunne forstå at de fikk botulinum toksin fordi de fikk bivirkninger. Alle deltakerne ble gjort rede for ved slutten av studien, og det var ingen dropouts. Dette styrker studien.

Effektmål er smerte målt med visuell analog skala, sekundært mål er gripestyrke målt med dynamometer. Studien melder om signifikant smertereduksjon i botulinum gruppen sammenlignet med placebo, funnet sees ved fire ukers kontrollen og holder seg ut oppfølgingstiden. Forfatterne konkluderer med at botulinum toksin kan virke smertelindrende for noen pasienter med lateral epikondylitt over en tre måneders periode, men at injeksjonene kan være forbundet med fingerparese og svakhet i finger ekstensjon. Studien har overføringsverdi til kvinner på 45 år, med kronisk lateral epikondylitt, som ikke har mottatt kortikosteroid injeksjon som behandling.

### **Hvorfor får de placebokontrollerte studiene ulike smertefunn?**

Når de tre placebokontrollerte studiene oppsummeres, melder to av dem om en signifikant smertelindring i botulinum gruppen målt med visuell analog skala, mens en studie ikke gjør det (1-3). Dette er spennende med tanke på hva som kan være årsaken til de ulike funnene.

En mulig forklaring på det negative funnet i pilot studien kan være at en signifikant differanse mellom gruppene ikke har blitt oppdaget på grunn av den lille størrelsen på utvalget som undersøkes i studien (2). Studien undersøker i alt bare 40 pasienter. Det kan føre til en type 2 feil, forfatterne godtar nullhypotesen selv om den er gal. Imidlertid er det ikke så mange flere pasienter med i Hong Kong studien som finner signifikans, her undersøkes i alt 60 pasienter (3).

Kanskje responderer kvinner og menn ulikt på behandlingen. Det er en overvekt av kvinner i begge gruppene i Hong Kong studien som finner signifikans (3). Da gruppene i pilot studien ikke er gjort rede for, er det mulig at disse består av flere menn, og at det kunne virke inn på resultatet (2). At kjønnsfordelingen er lik i begge grupper i den større multisenter studien, gjør allikevel dette til en mindre god forklaring (1).

Begge studiene som finner signifikans bruker 60 enheter Dysport botulinum toksin (1,3), mens pilot studien bruker 50 enheter Allergan botulinum toxin (botox) (2). Enhetene mellom de ulike botulinum toksin preparatene er spesifikke og kan ikke sammenlignes i følge felleskatalogen. Det vites derfor ikke om dette har noen betydning med tanke på terapeutisk smerteeffekt i forbindelse med kronisk tennisalgie.

Injeksjonene i de tre studiene settes noe forskjellig. Multisenterstudien setter injeksjonen 3-4 cm distalt for den ømme epikondylen med infiltrasjon av muskulaturen to steder, det andre stedet etter delvis å ha trukket ut nålen og rotert den i horisontalplanet (1). Hong Kong studien setter injeksjonen 1 cm fra laterale epikondyl og retter den mot det ømme punktet (3). Pilot studien setter injeksjonen 5 cm distalt for området med maksimal ømhet ved laterale epikondyl (2). Det vites ikke om det er en sammenheng i det at studien som ikke finner signifikans også setter injeksjonen lengst fra laterale epikondyl.

Inntakskriteriene til de ulike studiene er forskjellige. Det er kanskje den største forskjellen mellom dem. Begge studier som finner en signifikant smerteforbedring har ekskludert pasienter som tidligere har fått kortikosteroid injeksjon mot tilstanden (1,3), mens studien som ikke finner noen signifikans bare har pasienter med i studien som har fått minst en kortikosteroid injeksjon (2).



## Konklusjon

Oppgavens viten om effekten av botulinum toksin som behandling mot lateral epikondylitt bygger på få studier, ikke mer enn fire i tallet, da det ikke er skrevet flere randomiserte kontrollerte studier på norsk, dansk, svensk eller engelsk. Det er kun tre artikler som er placebo kontrollerte, og som dermed kan fortelle oss noe om effekten av botulinum toksin alene. Kunnskapsgrunnlaget er begrenset, og det finnes ingen oversiktsartikler som omhandler problemstillingen.

Alle studiene som er inkludert i oppgaven er gjort på kroniske pasienter. Pasientene har vært plaget med symptomer over tre til 19 måneder. Kunnskapen vår om botulinum toksin som behandling ved lateral epikondylitt gjelder derfor ikke for pasienter tidligere i forløpet.

Gjennomgåelsen av studiene avdekker flere forskjeller mellom de to studiene som finner en signifikant forbedring i smerte, målt med visuell analog skala, og den studien som ikke finner det. En av forskjellene er at studiene som finner signifikans også ekskluderer pasienter som tidligere har fått kortikosteroid injeksjon som behandling mot tilstanden (1,3). Alle pasientene i studien som ikke finner signifikans har fått minst en kortikosteroid injeksjon (2). Dette er et funn det hadde vært interessant å se nærmere på, da svaret på om det er en sammenheng her, har mulighet i seg til å si hvilke kronikere som har nytte av botulinum toksin som behandling.

For å få vite det trengs det flere studier og mer forskning.

## Tabeller

| Inklusjons kriterier   | Eksklusjons kriterier   |
|--|---|
| Kronisk radial epikondylitt (minimum 4 måneders varighet etter fått diagnose)            | Cervikobrakialt syndrom.  |
| Minimum 4 poeng på klinisk smerteskår brukt i studiet.                                   | Ossøse forandringer i affektert albue region, sett på røntgen.                                      |
| 3 eller flere konservative behandlings forsøk uten suksess.                              | Tidligere kirurgi av affektert albue region.  |
| Ingen tegn til andre spesifikke muskel og skjelett sykdommer under klinisk eksaminering. | Kjent allergi eller antistoffer mot botulinum toksin A.   |
| Tilgjengelig røntgenbilde eller MR, tatt i løpet av det siste året.                      | Kjent muskel sykdom, eller sykdom av nevromuskulær transmisjon.                                     |
|  | Glukokortikoid injeksjon og eller injeksjon av lokal anestesi.                                      |
|  | Depresjon.  |
|  | Manglende evne til å jobbe mer enn 3 måneder, eller kompensasjons krav grunnet radial epikondylitt. |
|  | Gravid eller ammende.   |
|  | Deltagelse i andre kliniske studier.  |

**Tab 1 Inklusjons og eksklusjonskriterier i studie 1.**

| Effektmål  | Resultat   |
|--|--|
| Klinisk smerteskår                                   | Signifikant forbedret i botulinum gruppen sammenlignet med placebo gruppen ( $p < 0,025$ ). Signifikans sees fra 2. uke, og er progressiv under hele oppfølgingstiden.                         |
| VAS 1-10, kontinuerlig smerte siste 48 timer         | Signifikant forbedret i botulinum gruppen sammenlignet med placebo gruppen fra uke 6 og framover ( $p = 0,01$ ).   |
| VAS 1-10, maksimal smerte siste 48 timer             | Stor variasjon i skåringen og ingen signifikans mellom gruppene.   |
| Ekstensjons styrke 3. Finger                         | Styrken var signifikant nedsatt i botulinum gruppen sammenlignet med placebo ( $p = 0,0007$ ). Forskjellen varte opp til 14 uker etter injeksjonen, og var helt borte ved 18 ukers kontrollen. |
| Ekstensjons styrke i håndledd                        | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene.   |
| Gripestyrke i hånden                                 | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene.   |
| Pasientens og legens oppfatning av behandlingseffekt | Signifikant bedre fra 6. uke og framover i botulinum gruppen sammenlignet med placebo gruppen ( $p < 0,05$ ).  |
| Bruk av smertestillende medisin                      | Ikke oppgitt i artikkelen.   |

**Tab 2: Resultater av effektmål i studie 1.**

| Inklusjons kriterier   | Eksklusjons kriterier   |
|--|---|
| <p>Klinisk diagnostisert tennis albue med varighet over 6 måneder.</p> <p>Minst 1 kortikosteroid injeksjon.</p> <p>Fullt fysioterapi kurs.</p> <p>Full bevegelighet i albuen.</p> <p>Normal anatomisk innrettet albue.</p> | <p>Nakke symptomer.</p> <p>Tidligere albue kirurgi.</p> <p>System sykdom.</p> <p>Negativ provokasjonstest for tennis albue.</p> |

**Tab 3 inklusjons og eksklusjonskriterier i studie 2.**

| Effektmål                                 | Resultat   |  |
|---|--|--|
|   | Før injeksjon  | Etter 3 måneder  |
| SF-12                                     | Ingen signifikant forskjell i fysisk funksjon ( $p=0,06$ ).<br><br>Ingen signifikant forskjell i mental skår ( $p=0,30$ ). | Ingen signifikant forskjell i fysisk funksjon ( $p=0,16$ ).<br><br>Ingen signifikant forskjell i mental skår ( $p=0,42$ ). |
| Smerte målt med VAS 1-10                  | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0,67$ .)  | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $P=0,54$ ).  |
| Gripestyrke i hånden (affisert side)      | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0,46$ ).  | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0,90$ ).<br><br>Prosentvis forandring i gripestyrke: $p=0,08$ .           |
| Gripestyrke i hånden (ikke affisert side) | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. ( $p=0,56$ )  | Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. ( $p=0,83$ )  |

**Tab 4: Resultater av effektmål i studie 2.**

| Inklusjons kriterier  | Eksklusjons kriterier   |
|---|---|
| Lateral albue smerte med varighet over 3 måneder.<br><br>Smerte over laterale epikondyl under isometrisk ekstensjon av håndleddet med ekstendert albue. | Tidligere fått injeksjonsbehandling mot denne eksakte tilstanden, inkludert kortikosteroid injeksjon og akupunktur.<br><br>Graviditet og amming.<br><br>Nerve entrapment.<br><br>Systemisk nevromuskulær lidelse, som myastenia gravis. |

**Tab 5: Inklusjons og eksklusjonskriterier i studie 3.**

| Effektmål           | Gjennomsnitt (SD)  |             | Differanse mellom gruppene (95 % KI) | P verdi |
|---------------------|--|-------------|--------------------------------------|---------|
|                     | Botulinum  | Placebo     |                                      |         |
| <b>VAS 100mm:</b>   |  |             |                                      |         |
| Baseline            | 65,5 (15,0)  | 66,2 (13,2) |                                      |         |
| 4 uker              | 25,3 (18,8)  | 50,5 (21,7) | 24,4 (13,0 til 35,8)                 | <0,001  |
| 12 uker             | 23,5 (22,3)  | 43,5 (23,9) | 19,3 (5,6 til 32,9)                  | 0,006   |
| <b>Gripestyrke:</b> | Ingen signifikant forskjell i styrke mellom gruppene finnes på noen tid i studien. |             |                                      |         |

**Tab 6: Resultater fra effektmål i studie 3.**

| Inklusjons kriterier   | Eksklusjons kriterier  |
|--|--|
| <p>Lateral albue smerte i over 6 måneder.</p> <p>Smerte ved laterale epikondyl når ekstenderer i håndleddet med fullt ekstendert albue.</p> <p>Ingen smertelindring av konservativ behandling.</p> | <p>Tidligere operasjon.</p> <p>Graviditet.</p> <p>Nerve entrapment.</p> <p>Systemisk nevromuskulær sykdom, som myastenia gravis.</p> |

**Tab 7: Inklusjons og eksklusjons kriterier i studie 4.**

| Anamnestisk undersøkelse:      | Svar alternativ: |                 |             |        |
|--------------------------------|------------------|-----------------|-------------|--------|
| Tilstedeværelse av smerte      | Nei              | Av og til       | Regelmessig | Alltid |
| Subjektivt nedsatt gripestyrke | Nei              | Litt            | Moderat     | Mye    |
| Nedgang i VAS skår             | 100 %            | 80-90 %         | 50-80 %     | <50 %  |
| Fornøydhet                     | Fornøyd          | Moderat fornøyd | Ufornøyd    |        |
| Sykefravær                     | Full tid         | Del tid         | Ufør        |        |

**Tab 8: Anamnestisk undersøkelse i studie 4.**

| Fysisk undersøkelse:                                  | Svar alternativ:             |      |                  |     |
|---|------------------------------|------|------------------|-----|
| Lokal ømhet   | Nei                          | Litt | Moderat          | Mye |
| Smerte ved isometrisk ekstensjon<br>av håndledd       | Nei                          | Litt | Moderat          | Mye |
| Smerte ved isometrisk ekstensjon<br>av lange fingeren | Nei                          | Litt | Moderat          | Mye |
| Bevegelsesutslag                                      | Normal                       |      | Begrenset (>5 %) |     |
| Gripestyrke målt med dynamometer                      | Gjennomsnittet av 3 målinger |      |                  |     |

**Tab 9: Fysisk undersøkelse i studie 4.**

| <b>Overordnet skåringssystem</b> |   |
|----------------------------------|---|
| Utmerket:                        | Ingen smerte over laterale epikondyl<br>100 % nedgang på visuell analog skala<br>Ingen palpasjons smerte<br>Ingen smerte under isometrisk ekstensjon av langefingeren<br>Pasienten er fornøyd                 |
| Bra:                             | Av og til smerte over laterale epikondyl<br>80-100 % nedgang på visuell analog skala<br>Lett palpasjons smerte<br>Lett smerte under isometrisk ekstensjon av langefingeren<br>Pasienten er fornøyd            |
| OK:                              | Moderat smerte over laterale epikondyl<br>50-80 % nedgang på visuell analog skala<br>Moderat palpasjons smerte<br>Moderat smerte under isometrisk ekstensjon av langefingeren<br>Pasienten er moderat fornøyd |
| Dårlig:                          | Alltid smerte over laterale epikondyl<br><50 % nedgang på visuell analog skala<br>Mye palpasjons smerte<br>Mye smerte under isometrisk ekstensjon av langefingeren<br>Pasienten er ufornøyd                   |

**Tab 10: Overordnet skåringssystem i studie 4.**

# Litteraturhenvisninger

---

- 1.** Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, Meiss AL: Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double- blind, placebo- controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007, 89: 255-260.
- 2.** Hayton MJ, Santini AJ, Hughes PJ, Frostick SP, Trail IA, Stanley JK: Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double blind, randomized, controlled, pilot study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005, 87: 503-507.
- 3.** Wong SM, Hui ACF, Tong PY, Poon DWF, Yu E, Wong LKS: Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005, 143: 793-797.
- 4.** Keizer SB, Rutten HP, Pilot P, Morre HHE, Os JJV, Verburg AD: Botulinum toxin injection versus surgical tretreatment for tennis elbow. A randomized pilot study. *Clinical orthopaedics and related research.* 2002, 401: 125-131.
- 5.** Placzek R, Lindner MS, Deuretzbacher G, Meiss AL: Botulinum toxin A injection for chronic tennis elbow – a potential new mode of treatment. *The pain clinic.* 2005, 17: 133-138.
- 6.** Placzek R, Deuretzbacher G, Meiss LA: [Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin A – A double- blind, placebo- controlled and randomized multicenter study] *Zeitschrift fur Orthopadie und Ihre Grenzgebiete.* 2005, 143: 498-503.
- 7.** Hayton M, Santini AJA, Hughes PJ, Frostick SP, Trail IA, Stanley JK: Botulinum Toxin for tennis elbow: A double blind placebo controlled trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Proceedings).* 2004, 86-b: 101-10a.
- 8.** Romano TJ: Keizer SB, Rutten HP, Pilot P, Morrey HH, v Os JJ, Verburg AD: Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: A randomized pilot study. *Clin Ortho and Related Research* 401: 125-131, 2002. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 2006, 14: 67.
- 9.** Monnier G, Tatu L, Michel F: New indications for botulinum toxin in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2006, 73: 667-671.
- 10.** Placzek R, Deuretzbacher G, Meiss AL: Treatment of chronic plantar fasciitis with Botulinum toxin A: Preliminary clinical results. *Clinical Journal of Pain.* 2006, 22: 190-192.
- 11.** Pullman SL: The myriad uses of botulinum toxin. *Annals of Internal Medicine.* 2005, 143: 838-839.
- 12.** Morre HHE, Keizer SB, Os JJV: Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin. *Lancet.* 1997, 349: 1746.
- 13.** Calfee RP, Patel A, DaSilva MF, Akelman E: Management of lateral epicondylitis: current concepts. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2008, 16: 19-29.

- 14.** Anonymous: Summaries for patients. Botulinum toxin as a treatment for tennis elbow. *Annals of Internal Medicine*. 2005, 143: 148.
- 15.** Oskarsson E, Piehl Aulin K, Gustafsson BE, Pettersson K: Improved intramuscular blood flow and normalized metabolism in lateral epicondylitis after botulinum toxin treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2008, 24: [Epub ahead of print]
- 16.** Ramachandran M, Eastwood DM: Botulinum toxin and its orthopaedic applications. *J Bone Joint Surg Br*. 2006, 88: 981-987.
- 17.** No authors listed: Botox for tennis elbow. *Health news*. 2006, 12: 9.
- 18.** Naumann M, Eberhardt B, Laskawi R, Porta M, Schnider P, Sostak P, Lutze M: Botulinum toxin in rare pain syndromes. *J. Neurol*. 2004, 251 Suppl 1: 139-140.
- 19.** Rousseaux M, Kozlowski O, Froger J: Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J Neurol*. 2002, 249: 76-84.
- 20.** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008. Kritisk vurdering- RCT. [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)
- 21.** Bisset L, Beller E, Jull G, Brooks P, Darnell R, Vicenzino B: Mobilization with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomized trial. *BMJ*. 2006, 333: 939.
- 22.** Green S, Buchbinder R, Barnsley L, Hall S, White M, Smidt N, Assendelft W: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults (review): The Cochrane Library 2008, Issue 3.
- 23.** Buchbinder R, Green SE, Youd JM, Assendelft WJJ, Barnsley L, Smidt N: Shock Wave therapy for lateral elbow pain (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 3.

# Vedlegg 1:

---

Kritisk vurdering - RCT

## SJEKKLISTE FOR VURDERING AV EN RANDOMISERT KONTROLLERT STUDIE (RCT)

FØLGENDE FORHOLD MÅ VURDERES:

*Kan vi stole på resultatene?  
Hva forteller resultatene?  
Kan resultatene være til hjelp i praksis?*

Under de fleste spørsmålene finner du tips som kan være til hjelp når du skal svare på de ulike punktene.

### Referanser:

- Guyatt G, Rennie D. The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the medical literature. JAMA & Archives Journals, AMA Press, 2002.
- Critical Appraisal Skills Programme.  
<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.



## INNLEDENDE SPØRSMÅL

|  |         |             |          |
|--|---------|-------------|----------|
| 1. Er formålet med studien klart formulert?  | Ja<br>O | Uklart<br>O | Nei<br>O |
| 2. Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? | Ja<br>O | Uklart<br>O | Nei<br>O |

## KAN DU STOLE PÅ RESULTATENE

|   |         |             |          |
|---|---------|-------------|----------|
| <b>3. Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene ved bruk av tilfredsstillende randomiseringsprosedyre?</b><br><br><i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Randomiseringsprosedyren bør være beskrevet</li> <li>Randomiseringsprosedyren er tilfredsstillende dersom den er skjult for den som fordeler (eks lukkede konvolutter, dataprogram, tabeller etc)</li> <li>Se om gruppene er like ved oppstart av studien (etter randomisering) med hensyn til f.eks alder, kjønn, sosial klasse, smerter, funksjon</li> </ul> | Ja<br>O | Uklart<br>O | Nei<br>O |
| <b>4. Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres?</b><br><br><i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventuelle tilleggstiltak bør unngås eller være like i gruppene som sammenlignes.</li> <li>For å unngå forskjellsbehandling, er det beskrevet om tiltakene ble gjennomført i forhold til en protokoll ?</li> </ul>  | Ja<br>O | Uklart<br>O | Nei<br>O |
| <b>5. Ble deltakere, helsepersonell og utfallsmåler blindet mht. gruppetilhørighet?</b><br><br><i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Det er ikke alltid mulig å blinde deltagere (pasienten) og helsepersonell (de som gir tiltaket) – men man bør vurdere om blinding var mulig.</li> <li>Subjektive utfallsmål (f. eks. smerte eller funksjon) har økt risiko for bias, hvis ikke blinding.</li> <li>Den som måler utfallet kan som regel blindes.</li> </ul>   | Ja<br>O | Uklart<br>O | Nei<br>O |

## KAN DU STOLE PÅ RESULTATENE forts.

|   |           |               |            |
|---|-----------|---------------|------------|
| <b>6. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien?</b>  | <b>Ja</b> | <b>Uklart</b> | <b>Nei</b> |
| <i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Var det stort frafall, - og er frafallet likt fordelt i gruppene?</li> <li>Er grunner for frafall beskrevet?</li> <li>Er frafallet tatt hensyn til i analysen?</li> <li>Ble alle deltakerne i studien analysert i den gruppen de ble randomisert til (intention to treat)?</li> </ul> | <b>O</b>  | <b>O</b>      | <b>O</b>   |

## HVA FORTELLER RESULTATENE?

|  |  |
|--|--|
| <b>7. Hva er resultatene?</b>  |  |
| <i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kan du oppsummere resultatene for de viktigste utfallene i en setning?</li> <li>Hva er effektestimater for de ulike utfallsmålene? Kan gis som gjennomsnitt (mean), middelvei (median), prosent, RR, NNT etc..</li> <li>Er det en viktig forskjell?</li> </ul> |  |
| <b>8. Hvor presise er resultatene?</b>   |  |
| <i>TIPS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Er det oppgitt p-verdi?</li> <li>Se på bredden av konfidensintervallet i forhold til minimal viktig effekt</li> </ul>  |  |

**KAN RESULTATENE VÆRE TIL HJELP I MIN PRAKSIS ?**

|   |                        |                            |                         |
|---|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <p><b>9. Kan resultatene overføres til praksis?</b></p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er personene som er inkludert i denne studien representative for de du møter i egen praksis?</li> <li>• Er tiltaket detaljert nok beskrevet og gjennomførbart?</li> <li>• Er det sannsynlig at tiltaket kan påvirke utfallet?( Vurder for eksempel dose, varighet)</li> <li>• Er tiltaket akseptabelt for brukerne?</li> </ul> | <p><b>Ja</b><br/>O</p> | <p><b>Uklart</b><br/>O</p> | <p><b>Nei</b><br/>O</p> |
| <p><b>10. Ble alle viktige utfallsmål vurdert i denne studien?</b></p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenk på om utfallsmålene er relevante dersom du er en pasient, pårørende, politiker, ekspert eller kliniker</li> <li>• Ble utfallene målt med pålitelige målemetoder?</li> </ul>  | <p><b>Ja</b><br/>O</p> | <p><b>Uklart</b><br/>O</p> | <p><b>Nei</b><br/>O</p> |
| <p><b>11. Bør praksis endres som en følge av resultatene i denne studien?</b></p> <p><i>TIPS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er nytten av tiltaket verdt kostnadene og eventuelle bivirkninger?</li> <li>• Støttes resultatene i en systematisk oversikt?</li> </ul>  | <p><b>Ja</b><br/>O</p> | <p><b>Uklart</b><br/>O</p> | <p><b>Nei</b><br/>O</p> |